



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

FITOCANABINOIDES E OS SEUS EFEITOS FARMACOLÓGICOS:

UMA REVISÃO DA LITERATURA

ALEXANDRE FRANCISCO DE OLIVEIRA NETO

RAFAEL RIBEIRO SANTA ROSA

SÃO CRISTÓVÃO – SE

2022

ALEXANDRE FRANCISCO DE OLIVEIRA NETO

RAFAEL RIBEIRO SANTA ROSA

FITOCANABINOIDES E OS SEUS EFEITOS FARMACOLÓGICOS:

UMA REVISÃO DA LITERATURA

Monografia apresentada ao Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Giuliano Di Pietro

SÃO CRISTÓVÃO/SE

2022

ALEXANDRE FRANCISCO DE OLIVEIRA NETO

RAFAEL RIBEIRO SANTA ROSA

FITOCANABINOIDES E OS SEUS EFEITOS FARMACOLÓGICO:

UMA REVISÃO DA LITERATURA

Monografia apresentada ao Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Giuliano Di Pietro
Orientador

Profa. Dra. Eloisa Portugal Barros Silva Soares de Souza
Avaliador 1

Esp. Luana de Menezes de Souza
Avaliador 2

AGRADECIMENTOS

A Deus por ser meu principal sustento em meio às dificuldades.

A minha mãe e minha irmã que é uma segunda mãe para mim, por não medirem esforços para me proporcionar a melhor educação possível que elas podiam me oferecer e por sempre acreditarem no sucesso dos meus objetivos.

A minha esposa, por todo o companheirismo e incentivo, pois foi essencial nessa jornada acadêmica.

Ao meu querido filho que é um presente de Deus em minha vida.

Ao Professor Di Pietro por todo aprendizado, paciência e dedicação durante nossa orientação do TCC.

A todos que fizeram parte dessa jornada, sendo direta ou indiretamente, só tenho a agradecer, muito obrigado.

Rafael Ribeiro Santa Rosa

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me mantido forte durante todos esses anos na dificuldade, com saúde e forças para chegar até essa reta final.

A minha mãe, Isabel, sou grato por sempre ter me incentivado e acreditado que eu seria capaz de superar os obstáculos que a vida me apresentou. Por nunca ter medido esforços para me proporcionar a melhor educação e todas as condições para eu alcançar meus objetivos.

Aos primos, Ivo e Fernanda, profissionais farmacêuticos incríveis, por terem me apresentado o curso e exercido papel fundamental no meu processo de me encontrar na profissão de farmacêutico.

Aos amigos da vida, por todo o companheirismo e incentivo de superar as dificuldades.

Aos amigos que a faculdade me trouxe, Adeilton, Jorge, Jessie, Caroline, por todo o aprendizado e ajuda nos momentos mais difíceis do curso. E claro, ao companheiro de curso e de TCC Rafael, que desde o início, sempre esteve fazendo parte da minha graduação.

Ao Professor Di Pietro, não só por todo aprendizado durante a graduação em suas disciplinas, mas como pela paciência, dedicação e amizade durante a orientação deste trabalho.

Aos professores do departamento de farmácia, que de alguma forma tenha participado ativamente do meu processo de graduação. A todos que fizeram parte dessa jornada, meu muito obrigado.

Alexandre Francisco De Oliveira Neto

RESUMO

A *Cannabis sativa* possui cerca de 80 tipos de canabinoides presentes em sua composição química, dentre os quais o tetrahydrocannabinol (THC) e o canabidiol (CDB) se destacam, por suas propriedades terapêuticas e capacidade de gerar efeitos cognitivos e psicológicos negativos, tais efeitos acarretam conflitos de interesse nas discussões sobre o seu uso com intuito medicinal na sociedade. A *Cannabis sativa* passou a receber expressiva atenção na comunidade científica a partir do momento que se identificou que tais compostos presentes na planta possuíam elevado potencial terapêutico, sobretudo por sua aplicabilidade no tratamento clínico como a ação analgésica, diminuição da pressão ocular, estimulação do apetite, atividade ansiolítica e antiemética. Tais efeitos ocorrem devido às suas afinidades como receptor endocanabinoide do sistema nervoso central que modulam respostas do organismo a determinadas patologias. Ao final desse estudo pode-se concluir que existem evidências suficiente do custo benefício de se utilizar os componentes farmacológicos presentes na Cannabis Sativa, onde o tratamento convencional não surte o efeito esperado, desde que observados e respeitados as limitações do seu uso uma vez que o uso indiscriminado dessas substâncias pode causar intoxicação e dependência em seu usuário.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*, *Cannabis* medicinal, Epilepsia, Desordens neurológicas

ABSTRACT

Cannabis sativa has about 80 types of cannabinoids present in its chemical composition, among which tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) stand out for their therapeutic properties and ability to generate negative cognitive and psychological effects, to the point of promoting conflicts of interest in discussions about its medicinal use in society. From the moment when anal activity is increased, eye pressure, stimulation of activity, the clinical potential of anal action, increased eye pressure, stimulation of anxiolytic and antiemetic treatment. Effects due to its characteristics to the endocannabinoid receptor to the central nervous system that modulate the organism's responses to certain pathologies. At the end of this study, it is observed that it is proven that there are sufficient studies on the pharmacological components that can be used for the expected treatment, which can be observed according to the unconventional use and how its use is guaranteed for its use. the indiscriminate use of these substances can cause intoxication and dependence in its user.

Keywords: Cannabis sativa, Medicinal Cannabis, Epilepsy, Neurological Disorders

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Folhas da *Cannabis sativa* em espécimes masculino e feminino

FIGURA 2. Estruturas químicas dos compostos fitocanabinoides THC e CBD presentes na *Cannabis sativa*

LISTA DE ABREVIATURAS:

ANVISA – Agência de Vigilância Sanitária

CBD - Canabidiol

CS – Cannabis Sativa

DP- Doença De Parkinson

SNC – Sistema Nervoso Central

THC - TetraHidroCanabidiol

Δ 9-THC - Delta-9-tetrahydrocannabinol

SUMÁRIO

1.	Erro! Indicador não definido.2.	Erro! Indicador não definido.3.
	Erro! Indicador não definido.4.	Erro! Indicador não definido.5.
	Erro! Indicador não definido.6.	Erro! Indicador não definido.7.
	Erro! Indicador não definido.8.	Erro! Indicador não definido.8.1
	Erro! Indicador não definido. ETIOLÓGICAS.....	10
8.2	Erro! Indicador não definido.8.3	Erro! Indicador não definido.8.4
	Erro! Indicador não definido.9.	Erro! Indicador não definido.10.
	Indicador não definido.	

1. INTRODUÇÃO

A planta *Cannabis sativa* (CS) possui uma longa e conhecida história de uso no mundo. Sendo denominada popularmente no Brasil pelo nome de maconha. Há relatos de seu uso para fins medicinais há milhares de anos. O uso da CS como medicamento está descrito na farmacopeia mais antiga do mundo, a farmacopeia *pen-tsao ching*. Indicações do uso da planta na China datam de 2.700 a.C. e incluíam dor reumática, constipação intestinal, desordens do sistema reprodutor feminino, malária entre outros (MATOS *et al*, 2017).

Também se tem conhecimento de que a maconha não é nativa do Brasil, acredita-se que as primeiras amostras da planta tenham sido trazidas para o país por escravos africanos. A parte fibrosa da *Cannabis*, chamada cânhamo, já era utilizado por indústrias têxteis, para produção de cordas, cabos, velas e materiais de vedação de barcos (BARROS e PERES, 2011).

No início do século XX, extratos da planta chegaram a ser comercializados para tratamento de transtornos mentais, principalmente como sedativos e hipnóticos, onde os canabinoides são responsáveis pelos efeitos psicoativos (GURGEL, 2019). Sabendo do potencial terapêutico da planta, na década de 60 um grupo de pesquisadores em Israel conseguiu isolar e identificar o delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) como sendo o principal constituinte com efeito psicoativo presente na *Cannabis* e o Canabidiol (CBD), como o principal ativo, sem efeito psicotrópico, mas com efeitos farmacológicos que levaram ao aumento do interesse científico pelo uso terapêutico da planta.

Além dos efeitos farmacológicos, a *Cannabis* também é conhecida por ter um potente efeito psicoativo em pessoas que fazem o uso recreativo da planta em combustão, o que contribui negativamente para o aumento do estigma e para as discussões da sociedade em relação ao uso da planta para fins terapêuticos.

Esse estigma negativo da população para com a maconha causa reflexos em outras áreas. Entretanto, outros estudos em andamento sobre os efeitos farmacológicos da CS, trazem que o $\Delta 9$ -THC, possui efeito antiemético em casos de vômitos induzidos pela quimioterapia anticâncer e se constitui como um orexígeno útil para os casos de caquexia aidética e a produzida pelo câncer. Apesar desses fatos estarem documentados em revistas científicas internacionais sérias, por respeitadas grupos de pesquisadores, houve e há resistências, inclusive no Brasil, em aceitar essa substância como um potencial medicamento (CARLINI, 2006).

A *Cannabis sativa* é hoje uma das plantas mais pesquisadas no mundo, devido às substâncias presentes em sua composição, visando a formulação de novos medicamentos para tratar diversas patologias. O objetivo deste estudo foi fazer uma revisão sobre os principais componentes com efeitos farmacológicos presentes na *Cannabis*, passando pelo seu histórico de uso para tratamento de várias enfermidades de que se tem registro há milhares de anos. Sendo assim, trazendo também uma questão sobre a possibilidade do seu uso e cultivo medicinal que poderiam melhorar a qualidade de vida de muitas pessoas que buscam na *Cannabis* uma nova alternativa de tratamento.

2. OBJETIVO

OBJETIVO GERAL:

- Fazer uma revisão sobre a atividade farmacológica exercida pela *Cannabis sativa* ou canabidiol.

OBJETIVO ESPECÍFICO:

- Analisar o histórico de uso para tratamento de várias enfermidades de que se tem registro há milhares de anos da CS
- Estudar o panorama atual da legislação brasileira a respeito do uso da CS para fins medicinais,
- Investigar as características fitoquímicas da CS
- Evidenciar o benefício do uso das substâncias presentes na CS para tratar doenças em que os tratamentos convencionais não surtem o efeito desejado.

3. MATERIAIS E MÉTODO

O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica do tipo exploratória. Trata-se de uma busca de achados científicos em materiais já publicados que comprovem a efetividade do uso de Fitocanabinoides para o tratamento de diversas doenças, dando ênfase especial a epilepsia refratária. A pesquisa foi realizada em bases de dados eletrônicas como: Pubmed, Scielo, PMC e MedLine utilizando as palavras chave relacionadas ao Canabidiol, Tetrahydrocanabidiol e *Cannabis sativa*, sendo escolhidos artigos e monografias com datas de publicação de 2006 a 2022.

4. DESENVOLVIMENTO DO TEMA

4.1. CANNABIS: PLANTA E FITOQUÍMICA

A *Cannabis* é uma planta dioica, ou seja, possui dois sexos e a fecundação ocorre entre indivíduos (plantas) de diferentes fenótipos, através da união do pólen masculino com o óvulo feminino. É também angiospérmica, possui semente protegida por flores, que são unissexuais, discretas e cobertas por pêlos granulosos (Figura 1) (SILVA, 2016).

Segundo Epifânio (2019), do ponto de vista da taxonomia, a *Cannabis* é classificada em três espécies: *sativa*, *indica* e *ruderal*. Esta última, por possuir uma quantidade maior de fibras do que as demais, era muito utilizada para aproveitamento têxtil. Já a *Cannabis sativa* era muito utilizada para fins terapêuticos, enquanto a *indica*, por possuir uma maior quantidade de Δ^9 -THC, era utilizada para fins recreativos. Todas as espécies das plantas de *Cannabis* possuem propriedades alucinógenas, mas em quantidades de Δ^9 -THC diferentes, a depender do solo, local, clima, estação do ano e época de colheita.

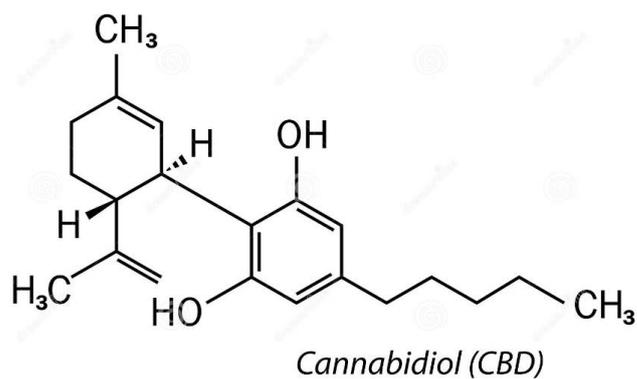


Figura 1. *Cannabis sativa* – A. Planta feminina, B. Planta masculina (ELSOHLY, 2007).

A composição química da *Cannabis spp.* é constituída por cerca de 400 substâncias químicas, dentre as quais mono e sesquiterpenos, açúcares, hidrocarbonetos, esteroides, flavonoides e compostos nitrogenados. Até 2005 tinham sido isolados 70 canabinoides, sendo o Δ^9 -THC com maior efeito psicoativo. O termo canabinoide se refere a qualquer composto natural ou sintético, com estruturas químicas semelhantes e capaz de mimetizar ações dos canabinoides naturais derivados de plantas (RAYMON, 2007).

Considera-se a existência de 3 grupos de canabinoides: (a) Fitocannabinoides, produzidos em plantas derivadas da *Cannabis spp.*; (b) Endocannabinoides, produzido naturalmente no homem e em animais, sendo substâncias que fazem parte do sistema endocanabinoide; (c) Canabinoides sintéticos, produzidos pela indústria farmacêutica com fins medicinais (FRANCISCHETTI, 2006)

A palavra canabinoide é associada ao composto que contém 21 átomos de carbono que compõem a planta da família cannabaceae e que expande aos seus produtos de transformação e aos seus semelhantes relacionados com três anéis: ciclohexeno, tetrahidropirano e benzeno (Figura 2) (MAROON, 2018).



Fonte: (Pietra-Netzahualcoyotzi, 2009).

Apesar da semelhança dessas estruturas químicas, essas moléculas apresentam atuações farmacológicas diferentes. Os fitocanabinoides estão presentes por toda a planta, como por exemplo o Δ^9 -THC que pode ser encontrado em maior ou menor proporção em diferentes partes da planta e que possui propriedades psicoativas já comprovadas. Já o CBD, que também está presente na composição da *Cannabis*, é uma substância que difere do Δ^9 -THC pois além de ter outras propriedades, não oferece efeitos psicoativos (SILVESTRO *et al*, 2019).

4.2 ASPECTOS LEGAIS E LEGISLAÇÃO VIGENTE

O Direito à saúde é tido como um dos pilares mais importantes garantido pela Constituição Federal de 1988 no âmbito dos Direitos humanos e sociais. Cabe ao Estado assegurar que todos os cidadãos sejam providos de mecanismos que lhe proporcionem bem-estar e dignidade em sua existência. Na nossa constituição, é descrito os princípios fundamentais do Direito à saúde em seus artigos 6º, 23, II e 196 (BRASIL, 1988).

No Brasil, a responsabilidade para definir quais substâncias são lícitas ou não, bem como a regulamentação e fiscalização de produtos farmacêuticos cabe à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, segundo o art. 8º, §1º, I da lei nº 9.782/99 (BRASIL, 1999). A Portaria SVS/MS nº 344/1998, aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, e, desde a sua publicação, tem passado por diversas atualizações.

Apesar disso, pacientes que necessitam fazer uso da *Cannabis* para tratamento de saúde atualmente continuam proibidos de fomentar qualquer tipo de cultivo, salvo decisão judicial que resguardam o direito de associações e ONGs cultivarem a *Cannabis* e fornecer a pacientes que comprovem o uso terapêutico da planta. No âmbito da pessoa física, as pessoas passaram a ter permissão legal para importarem os medicamentos que contém o Canabidiol (CBD) e o Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) através da RDC 660 publicada em 30/março/2022. (BRASIL, 2022).

Como agência reguladora, a ANVISA, através de sua portaria nº 344 é a responsável por estabelecer e definir listas de quais substâncias são consideradas como medicamentos sujeitos a controle especial, como entorpecentes (A1 e A2), psicotrópicos (A3, B1 e B2), outras substâncias sujeitas a controle especial (C1), retinóicas (C2), antirretrovirais (C4), anabolizantes (C5), imunossuppressores (C3), precursores (D1) etc.

(BRASIL, 1998). A *Cannabis* se encontra na lista E, referente a “Plantas que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas”, enquanto o Tetraidrocanabidiol (Δ 9-THC), componente naturalmente presente na planta, está listado na lista F2, de substâncias psicotrópicas.

Houve grandes avanços através de projetos de leis, no sentido de permitir a importação e até mesmo a produção de óleos e extratos da *Cannabis sativa*. No Brasil, em janeiro de 2015, a ANVISA liberou o uso do CBD reconhecendo os seus benefícios terapêuticos, classificando o canabidiol como substância controlada, sendo, portanto, ainda necessário aos pacientes que utilizam este tipo de medicação contendo o CBD, a sua importação. Para outros componentes há ainda a necessidade de autorização da ANVISA dado a proibição, como o Δ 9 -THC (ANVISA, 2015).

Após a vigência da RDC N° 327 de 9 de dezembro de 2019, ficou liberado a fabricação a partir de importação de matérias primas extraídas da CS, de produtos para fins medicinais utilizados apenas por via oral ou nasal. Podendo ser comercializado por farmácias e drogarias devidamente autorizadas. O paciente tem acesso ao medicamento mediante apresentação da prescrição médica. Os produtos contendo ativos da CS deve possuir em maior quantidade o canabidiol (CBD) e uma quantidade inferior a 0,2% de tetraidrocanabinol (Δ 9-THC), os que poderão ter teor acima de 0,2% devem ser destinados exclusivamente a pacientes sem alternativas terapêuticas ou com situações clínicas irreversíveis ou terminais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). A dispensação de produtos de CS com concentração de Δ 9-THC acima de 0,2% é feita pelo farmacêutico em farmácias e drogarias, a partir da prescrição médica, acompanhada da apresentação de receita especial do tipo A (de cor amarela). (ANVISA, 2022)

A legislação brasileira classifica a maconha em si como droga ilícita e proíbe a sua produção, posse, venda, transporte, consumo, etc. O maior entrave ao avanço da regulamentação do uso medicinal da *Cannabis* é a rejeição de parcela de parlamentares e de suas bases, tanto ao cultivo como ao uso da planta, que tem no consumo de cigarros de maconha uma prática ilegal e vista como danosa dos pontos de vista comportamental, social e da saúde (OLIVEIRA, 2021).

4.3 SISTEMA ENDOCANABINOIDE

O sistema endocanabinoide tem um papel importante no SNC, pois é responsável por regular diversas funções, proporcionando a homeostase do organismo e consequentemente tornando-se uma opção importante de alvo terapêutico para diversas patologias, em especial a epilepsia com a utilização do Canabidiol. A descoberta dos receptores canabinoides CB1 e CB2 e dos canabinoides endógenos (anandamida e o 2-araquidonilglicerol) que fazem parte do sistema endocanabinoide, ajudaram a entender com mais clareza o mecanismo de ação dos fitocanabinoides Δ 9-THC e CBD e os seus efeitos farmacológicos (CURRAN et al, 1995).

Foi observado que os receptores CB1 estão presentes tanto em neurônios excitatórios glutamatérgicos como também em neurônios inibitórios gabaérgicos, e que estão localizados na membrana pré-sinápticas dessas células. Foi possível observar uma maior expressão de receptores CB1 nas áreas ligadas a coordenação motora e movimento, atenção, funções cognitivas, emoções, memória e de aprendizagem, sendo também responsáveis, quando ativados com o fitocanabinoide Δ 9-THC, pelos efeitos psicotrópicos (MCPARTLAND et al, 2001).

Além disso, foi observado que os receptores CB1 quando ativados, geram uma diminuição da atividade dos neurônios e interferem na liberação de neurotransmissores, como por exemplo acetilcolina, serotonina, ácido gama-aminobutírico (GABA), histamina, dopamina, glutamato e noradrenalina, conservando assim o sistema nervoso central de uma atividade elevada de estimulação ou baixa estimulação. (MCPARTLAND et al, 2001). Já os receptores CB2 são predominantemente expressos em células do sistema hematopoiéticos e imunológico, porém outros estudos apontaram sua existência no cérebro mais especificamente nas células micróglia, mas em baixas proporções (ZHANG et al, 2003).

Existe uma predominância de controle dos receptores CB2 em pacientes que foram diagnosticados com algumas doenças neurológicas como esclerose múltipla, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e esclerose lateral amiotrófica. Essa observação mostra uma relação de atividade dos receptores CB2 com um tipo de padrão de atividade e respostas que estão ligadas aos vários tipos de doenças crônicas do SNC, em especial as neurodegenerativas (DE CARVALHO, 2017).

A descoberta dos receptores CB1 e CB2 proporcionou várias opções para o desenvolvimento de estudos mais esclarecedores sobre um determinado esquema neuro modulador que deverá fornecer uma gama de melhores opções de tratamento para uma variedade de distúrbios neurológicos, justamente por fazer parte de muitos processos fisiológicos e provavelmente em outras alterações como nos transtornos psiquiátricos (LEWEKE et al, 2008).

4.4.UTILIZAÇÃO DO CANABIDIOL COMO TRATAMENTO

ALTERNATIVO DE DOENÇAS

4.4.1.Epilepsia e suas Classificações Etiológicas

A epilepsia é uma doença que afeta as células cerebrais fazendo com que pessoas portadoras dessa doença apresentem crises recorrentes, devido a sinais cerebrais incorretos que afetam totalmente o controle dos músculos e a consciência no momento da crise (PORTO et al, 2007). De acordo com a American Association of Neurological Surgeons, essas convulsões são provocadas pela mudança rápida do comportamento cerebral, que ocorre devido a uma alteração temporária e reversível da atividade elétrica das células cerebrais, e que não tenham sido provocadas por febre, distúrbio metabólico ou drogas. O envio de comandos por sinais descoordenados pelo cérebro pode ter uma duração variada de minutos ou segundos e podem ter um foco em um determinado local cerebral e assim ser denominado de crise parcial, ou se propagar nos dois hemisférios do cérebro e ser chamada de crise generalizada (TAVARES *et al*, 2014).

O mecanismo de ação dos principais anticonvulsivantes existentes no mercado consiste nos processos de bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, bloqueio dos canais de cálcio, potencialização da inibição GABAérgica (que estimula a abertura dos canais de cloreto) e antagonismo dos receptores glutamatérgicos. (MATOS, 2017). A escolha do medicamento anticonvulsivante deve ser bem analisada pois existem variáveis além da eficácia que devem ser observadas, como por exemplo efeitos adversos, principalmente em crianças, idosos e gestantes, tolerabilidade individual e a adesão do paciente ao tratamento. Em casos onde mesmo com a utilização do fármaco não se consiga chegar ao controle das crises, é recomendado fazer uma substituição de um medicamento por outro ou fazer uma adição de um outro anticonvulsivante sendo utilizado, portanto, dois fármacos para tentar obter um controle desejado das crises

(FRENCH, 2006). Pesquisa feita pelo Ministério da Saúde mostra que 47% de 470 pessoas que sofrem de epilepsia conseguem obter uma boa eficácia com apenas um medicamento, 13% com a mudança para o segundo e 3% com a adição e associação de dois medicamentos (BRASIL, 2015).

Os antiepiléticos mais utilizados compõem a classe dos aminoácidos, barbitúricos, benzodiazepínicos e os fitocanabinoides. Os fármacos que fazem parte da classe dos aminoácidos como a gabapentina e a pregabalina, são prescritos para pacientes que estão apresentando crises parciais e crises tônico-clônicas (GUERREIRO, 2008). Os barbitúricos como o fenobarbital são mais indicados para pacientes que apresentam crises parciais, crises tônico-clônicas primária e secundária (PASTORE *et al*, 2007). Já os benzodiazepínicos, clonazepam e diazepam têm indicação para pacientes que sofrem com crises atônicas, crises de ausência, crises miocrônicas parciais e tônico-clônicas (GUERREIRO, 2008). E por fim a classe dos canabinoides, que tem como os principais componentes o Δ 9-THC e o CBD que, segundo estudos, vem mostrando sua eficácia em resposta a epilepsia refratária.

Dá-se o nome de epilepsia refratária aos casos em que o paciente não consegue controlar as crises com a medicação indicada, ou seja, possuem uma certa resistência aos tratamentos convencionalmente prescritos rotineiramente como por exemplo os medicamentos antiepiléticos. Geralmente, na grande maioria dos casos precisam começar o tratamento antes das convulsões voltarem, pois, os sintomas somem e recomeçam por um determinado intervalo de tempo, podendo este tempo ser curto ou prolongado (TAVARES *et al*, 2014).

Quando esses sintomas não são controlados por completo com a utilização dos medicamentos, observa-se que os fármacos estão sendo ineficientes para esse paciente,

sendo assim o paciente pode ser diagnosticado com epilepsia refratária (FRENCH, 2006). Estimativas feitas pelo Ministério da Saúde mostram que a cada ano no mundo são diagnosticados 70 milhões de novos casos desta doença, já no Brasil, os números mostram um total de 157.070 pacientes com epilepsia, sendo que 30% desses pacientes correspondem a epilepsia refratária (BRASIL, 2015).

O efeito do CBD na epilepsia refratária pôde ser observado em 2013, em um estudo realizado por Porter e Jacobson que verificou o efeito da *Cannabis* rica em CBD no tratamento de 19 crianças acometidas por epilepsia resistente a tratamento, dessas, treze possuíam Síndrome de Dravet, em quatro delas a Síndrome de Doose estava presente, uma com Síndrome de Lennox-Gastaut e uma com epilepsia idiopática. Ao fim do estudo, 16 (84%) dos 19 pais relataram uma redução na frequência de convulsões de seus filhos. Dois pais relataram que seu filho ficou livre de crises após mais de 4 meses de uso de cannabis enriquecida com canabidiol. Dos 14 pais restantes que relataram uma mudança na frequência das crises, 8 relataram uma redução superior a 80% na frequência das crises, três relataram uma redução na frequência das crises superior a 50% e três relataram uma redução na frequência das crises superior a 25%. Três pais não relataram nenhuma mudança. Os pais ainda relataram como efeitos positivos a melhora do humor (79%), aumento do estado de alerta (74%) e melhora no sono (68%) tudo isso sem apresentar efeitos adversos graves, alguns relataram sonolência e cansaço. (PORTER, 2013)

Já em outro estudo feito por pesquisadores da New York University School of Medicine, Orrin Devinsky, que receberam permissão da Food and Drug Administration (FDA) para conduzir um estudo com um produto a base de canabidiol com um teor de 98% com o nome comercial de Epidiolex, fabricado pela empresa biofarmacêutica GW Pharmaceuticals. O ensaio clínico aberto e prospectivo composto por crianças que

sofriam com crises epilépticas resistentes aos medicamentos convencionais, vem sendo realizado desde o final de 2013, no Centro Médico Langone da Universidade de Nova York e na Universidade da Califórnia em São Francisco.(BRUCKI et al, 2015) De acordo com resultados parciais deste estudo, 27 pacientes completaram as doze semanas de tratamento, dentre os quais, 9 possuem síndrome de Dravet e os demais compreendem a outros tipos de epilepsias refratárias. Inicialmente, todos os pacientes foram observados por quatro semanas com os medicamentos que já faziam uso, passando, logo após esse período, a receber o CBD com doses de 5 a 20 mg/kg/dia por, pelo menos, doze semanas em paralelo à medicação utilizada durante a chamada de linha de base. O número de crises na 12ª semana foi comparado com as quatro semanas iniciais e a redução média alcançada foi de 44%. Sendo que 70% das crises foram reduzidas em 41% dos pacientes e 15% ficaram livres das crises, já nos pacientes com síndrome de Dravet, a redução média de crises foi de 52% (BRUCKI et al, 2015).

Para MATOS (2007), as pesquisas clínicas realizadas até o presente momento indicam segurança e eficácia no uso terapêutico do CBD, podendo ele se tornar o primeiro canabinoide aplicado no tratamento da epilepsia. Contudo, as informações advindas de estudos clínicos controlados, principalmente estudos farmacocinéticos, ainda permanecem insuficientes, impossibilitando a determinação das doses ideais e a identificação das possíveis interações medicamentosas que podem interferir na eficácia do tratamento ou promover toxicidade.

4.4.2 Doença de Parkinson

Estudos feitos com o uso do CBD e Δ^9 -THC para utilização no tratamento de pessoas que possuem a doença de parkinson, demonstraram um resultado promissor em relação a qualidade do sono e sintomas psicóticos. Entretanto, ainda é preciso mais

estudos e comprovações para que se possa indicar a utilização dos canabinoides em pacientes com DP. Seu uso terapêutico é indicado apenas em último caso, quando os métodos tradicionais não estão concebendo um resultado satisfatório e com isso poder recorrer para o uso dos canabinoides (CBD e Δ 9-THC) com o objetivo de melhorar a qualidade de vida de pacientes com essas condições (CHAGAS *et al.*,2014).

4.4.3 Dor Neuropática

Em relação aos estudos direcionados para pacientes com dor neuropática, condição em que os nervos sensitivos que compõem o sistema nervoso central ou periférico estão comprometidos, inicialmente foram feitos alguns estudos para verificar a eficácia do Δ 9-THC e CBD em forma de spray e foi verificado sua ação analgésica em pacientes com esclerose múltipla, dores neuropáticas pós-cirúrgica e pós-traumática. (BRUCK *et al.*, 2015). O laboratório GW Pharmaceuticals localizado no Canadá foi o pioneiro a formular o spray (Sativex®), contendo Δ 9-THC e CBD. Realizando testes clínicos foi possível aprovar seu uso e conseqüentemente permitir que médicos prescrevessem esse medicamento com doses individualizadas sendo feito um acompanhamento para observar a resposta do paciente. No Canadá já é liberado sua comercialização, no Brasil a ANVISA em 2015 permitiu a importação, porém o valor elevado deixa o produto inacessível para a maiorias das pessoas que poderiam aderir a esse tratamento (BONFÁ; VINAGRE; FIGUEIREDO, 2008).

4.4.4 Ansiedade

A ansiedade pode ser considerada como uma emoção semelhante ao medo. Contudo, o medo nada mais é que uma consequência de uma ocasião definida, na ansiedade a fonte do risco eminente é incerta e desconhecida (LARINI, 2008). Além da utilização do CBD em pacientes com crises epiléticas, é possível observar seu potencial terapêutico em outros problemas de saúde como por exemplo no transtorno de ansiedade. A primeira evidência dos efeitos ansiolíticos do CBD em humanos, documentada com escalas de avaliação, foi publicada em 1982 em um estudo sobre a interação entre CBD e THC. A amostra do estudo foi composta por oito voluntários com idade média de 27 anos, sem problemas de saúde e que não haviam usado Cannabis sativa nos últimos 15 dias. Em um procedimento duplo-cego, os voluntários receberam CBD, THC, THC + CBD, diazepam e placebo em diferentes sequências e dias. Os resultados mostraram que o aumento da ansiedade após a administração de THC foi significativamente atenuado à administração simultânea de CBD (THC + CBD). (SCHIER et al, 2012)

Ainda sobre o possível efeito terapêutico, foi realizado um estudo em seres humanos saudáveis com o CBD (via oral, inalatória ou endovenosa), em um procedimento feito por simulação do falar em público (SFP), onde foi feito um comparativo utilizando o canabidiol (300mg), placebo e dois ansiolíticos, o ipsapirona (5mg) e a diazepam (10mg) num procedimento duplo as cegas. O estudo relatou que tanto o canabidiol (CBD) como os dois ansiolíticos reduziram a ansiedade induzida pela simulação da ocasião do falar em público (SFP), e não ocorreu nenhum efeito colateral significativo (DA SILVA, 2022)

As pesquisas que vem sendo feitas conseguem demonstrar o efeito ansiolítico do Canabidiol, com efeitos semelhantes aos fármacos que se utilizam atualmente para tratar a ansiedade. Porém em relação às doses para se ter efetividade desejada, ainda não estão

bem estabelecidas como também seu mecanismo de ação não foi completamente elucidado (SCHIER et al, 2012).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos estudos que foram elencados nesta revisão, no qual foram descritos a utilização dos fitocanabinoides (CBD e Δ 9-THC) como uma real possibilidade terapêutica em problemas de saúde relacionados a ansiedade, doença de Parkinson, dor neuropática e em especial a epilepsia refratária, o uso da *Cannabis* vem demonstrando ser uma opção de tratamento muito promissora.

Durante as pesquisas na qual colocavam a utilização do CBD como uso terapêutico contra a epilepsia refratária e outras doenças já citadas, foram observados resultados favoráveis à sua utilização. Com esses dados, fica evidente o potencial efeito farmacológico dos fitocanabinoides e a importância da criação de leis e no fomento de discussões na sociedade que possibilitem e promovam novos estudos que abranjam as possibilidades de sua utilização medicinal desde que se tenha evidências da possibilidade de obter efeitos positivos na melhora da qualidade de vida de seus pacientes. Consequentemente quebrando um certo preconceito ou barreira na nossa sociedade que ainda existe pelo motivo de que os componentes são provenientes da *Cannabis sativa*, conhecida popularmente por maconha, que costuma ser adquirida e utilizada irregularmente por pessoas de forma recreativa.

Portanto, é necessário que se tenha menos entraves burocráticos, como em relação ao cultivo em ambientes controlados e direcionados exclusivamente ao seu estudo ou uso medicinal, podendo assim, se ter um maior avanço em relação ao conhecimento sobre

esta planta e conseqüentemente, uma opção a mais ao tratamento de determinadas doenças.

REFERENCIAS

BARROS, A.; PERES, M. Proibição da maconha no Brasil e suas raízes históricas escravocratas. **Revista Periferia**, Rio de Janeiro, v 3, n 2, 2011. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/periferia/article/view/3953>. Acesso em: 07 ago. 2022.

BITTENCOURT, C. **Anvisa tira canabidiol, derivado da maconha, da lista de substâncias proibidas**. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/noticia/anvisa-tira-canabidiol-derivado-da-maconha-da-lista-de-substancias-proibidas>. Acesso em: 14 set. 2022.

BONFÁ, L.; VINAGRE, R.C.O.; FIGUEIREDO, N.V. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. **Rev Bras Anestesia**, v. 58, p. 267-279, 2008. DOI: <https://10.1590/S0034-70942008000300010>. Disponível em: <https://www.SciELO - Brasil - Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos>. Acesso em 12 dez. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Epilepsia. Portaria SAS/MS nº 1319, de 25 de novembro de 2013**. Retificada em 27 de novembro de 2015. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/07/pcdt-epilepsia-2013.pdf>. Acesso: 20 jul. 2022.

BRASIL. [Constituição (1988)]. **Constituição da República Federativa do Brasil**: promulgada em 5 de outubro de 1988. 4. ed. São Paulo: Saraiva, 1990.

BRASIL. Ministério da Saúde/SNVS. **Portaria nº344 de 12 de maio de 1998 aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 31 de dez. de 1998. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html. Acesso em: 21 ago. 2022.

BRASIL. RESOLUÇÃO RDC Nº 660, DE 30 DE MARÇO DE 2022. Define “**Os critérios e os procedimentos para a importação de Produto derivado de Cannabis, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde.**” Ministério da Saúde/ANVISA. Publicado em: 31/03/2022 Disponível em: < <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-660-de-30-de-marco-de-2022-389908959> > Acesso em: 24/10/2022

BRASIL. RESOLUÇÃO RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019. Dispõe “**sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação e estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais**”. Ministério da Saúde/ANVISA. Publicado em: 11/12/2019 Disponível em: < <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019> > Acesso em: 24/10/2022

BRUCKI, S. M. D. *et al.* Cannabinoids in neurology—Brazilian Academy of Neurology. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 73, n. 4, p. 371-374, 2015. Disponível em: <https://>

www.scielo.br/j/anp/a/cBJ9YQppCC54HwNtJQJrbMg/?format=html&stop=next&lang=en. Acesso em: 18 set. 2021.

CARLINI, E. A. A história da maconha no Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, São Paulo, v. 55, n. 4, p. 314–317, 2006. DOI: <https://10.1590/S0047-20852006000400008>. Disponível em: <https://www.SciELO - Brasil - A história da maconha no Brasil>. Acesso em: 18 out. 2021

CHAGAS, M. H. N. *et al.* Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 39, n. 5, p. 564-566, 2014. Disponível em: https://www.med.upenn.edu/cbti/assets/user-Journal_of_Clinical_Pharmacy_and_Therapeutics.pdf. Acesso em: 09 set. 2021.

CURRAN, T.; MORGAN J. I. Fos: An immediateearly transcription factor in neurons. **Journal of Neurobiology**. 1995, 26, 403. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/neu.480260312>. Acesso em: 02 set. 2021.

DE CARVALHO, C. R. *et al.* Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. **Vittalle – Revista de Ciências da Saúde**, Rio Grande, v. 29, n.1, p. 54-63, Jan./Jul. 2017. Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/viewFile/6292/4740>. Acesso em: 10 set. 2021.

DE MORAIS, C. E.; SILVA, E. P.; LIMA, R. S. O uso do canabidiol como medicamento no Brasil para tratar doenças crônicas. **Pubsaúde**, v. 5, p. 1–7, 2021.n.6:177-180. 2006. Disponível em: https://pubsaude.com.br/wp-content/uploads/2021/02/087-Uso-do-canabidiol-como-medicamento-no-Brasil-para-tratar-doencas-cronicas_em-correcao-1-20.01.21.pdf/. Acesso: 15 ago. 2022.

DA SILVA ASSUNÇÃO, Raimara; DA SILVA, Marcos Diego Pereira. Evidências do papel terapêutico e deletério da cannabis sativa em quadros de ansiedade Evidence of the therapeutic and deleterial role of cannabis sativa in anxiety pictures. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 6, p. 44202-44221, 2022.

DA SILVEIRA, F. M. Aspectos Moleculares Da Transmissão Sináptica: Neurobiologia Da Cannabis. **CPAH Science Journal of Health**, v. 4, n. 1, 2021. DOI: 10.38087/2595.8801.85.

EPIFÂNIO, F. **Cannabis Sativa e a regulamentação pela Anvisa: Um estudo sob a ótica jurídica**. 2019. TCC (Bacharel em Direito) – Universidade Federal Rural do Semiárido Pró-reitoria de graduação, Mossoró, 2019.

FRANCISCHETTI, E. A.; ABREU, V. G. D. O sistema endocanabinóide: nova perspectiva no controle de fatores de risco cardiometabólico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 87, n. 4, p. 548–558, out. 2006. Disponível em: <https://www.sscardio.org/wp-content/uploads/2007/revisioes/8704023.pdf>. Acesso em: 09 nov. 2021.

FRENCH, J. A. Refractory epilepsy: One Size Does Not Fit All. **Epilepsy currents**, Filadélfia, V.6, n.6:177-180. 2006. DOI: <https://10.1111/j.1535-7511.2006.00137.x>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1111/j.1535-7511.2006.00137.x>. Acesso: 01 jul. 2022.

GUERREIRO, C. A. M. Guidelines for drug treatment of epilepsy: a critical review. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 66, p. 591-599, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2008000400036>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/7hsqWjmyrX49yZBmMFM74qt/?lang=en>. Acesso: 03 jul. 2022.

GURGEL, H. L. D. C.; LUCENA, G. G. C.; FARIA, M. D. D. Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil. **Saúde e Sociedade**, v. 28, n. 3, p. 283–295, 1 set. 2019. DOI: <https://10.1590/S0104-12902019180812>. Disponível em: <https://scielo.br/j/sausoc/a/9tJ7FDcg56PLDkKhDWsvT8D/abstract/?lang=pt>. Acesso: 01 maio. 2022.

LARINI, L. **Fármacos e medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2008.

LEWEKE, F. M.; Koethe, D. Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. **Addiction Biology**. 2008, 13, 264. DOI: <https://10.1111/j.1369-1600.2008.00106.x>. Disponível em: <https://doi-org.ez20.periodicos.capes.gov.br/10.1111/j.1369-1600.2008.00106.x>. Acesso: 09 maio. 2022.

MAROON, J.; Bost, J. Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. **Surg Neurol Int**. 2018 Apr;9:91-3. DOI: https://10.4103/sni.sni_45_18. Disponível em: : <https://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5938896/>. Acesso: 09 maio. 2022.

MATOS, R. L. A. *et al.* O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017. Disponível em: <v9n2a24.pdf> (sbq.org.br). Acesso: 25 maio. 2022.

MCPARTLAND, J. M.; RUSSO, E. B. Cannabis and cannabis extracts: Greater than the sum of their parts? **Journal of Cannabis Therapeutics**, v. 1, n. 3-4, p. 103-132, 2001. DOI:10.1300/J175v01n03_08. Disponível em: <Cannabis-and-Cannabis-Extracts-Greater-Than-the-Sum-of-Their-Parts.pdf> (realmofcaring.org). Acesso: 25 fev. 2022.

OLIVEIRA, N. **Cannabis medicinal: realidade à espera de regulamentação**. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/noticias/infomaterias/2021/07/cannabis-medicinal-realidade-a-espera-de-regulamentacao>. Acesso em: 18 set. 2021.

PIEDRA, C. N. *et al.* La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica. **Revista Biomédica**, v. 20, n. 2, p. 128-153, 2009. Disponível em: <Dialnet-LaMarihuanaYElSistemaEndocanabinoide-6055661.pdf>. Acesso: 15 jan. 2022.

PASTORE, M.E.; OFUCHI, A.S.; NISHIYAMA, P. Monitorização Terapêutica de Fenobarbital. **Acta Scientiarum. Health Science**. Paraná, v. 29, n. 2, p. 125-131, 2007. DOI:<https://doi.org/10.4025/actascihealthsci.v29i2.1082>. Disponível em: <http://www.redalyc.org/html/3072/307226621007/>. Acesso: 15 jun. 2022.

Porter BE, Jacobson C. **Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy**. *Epilepsy Behav*. 2013 Dec;29(3):574-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.08.037.

PORTO, L. A. *et al.* O papel dos canais iônicos nas epilepsias e considerações sobre as drogas antiepilépticas—uma breve revisão. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**, Porto Alegre, v. 13, n. 4, p. 169-175, 2007. DOI: <https://10.1590/S1676-26492007000400005>. Disponível em: <https://scielo.br/j/jecn/a/Whgt5zYyZFFfKSpLFzL4Sfs/abstract/?lang=pt>. Acesso: 18 jul. 2022.

RAYMON, L.P.; Walls, H.C. Pharmacology of Cannabinoids. In: ElSohly, M.A. (eds) Marijuana and the Cannabinoids. **Forensic Science And Medicine, Humana Press**. 2007. P. 97-98. Disponível em: <https://downloads/1-cannabis/Marijuana%20and%20the%20Cannabinoids.pdf#page=108>. Acesso em 15 jan. 2022.

SILVESTRO, S. *et al.* Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: efficacy and security in clinical trials. **Molecules**, v. 24, n. 8, p. 1459, 2019. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/9308/eafaf3af67546541deb1a180a0de02eb5e70.pdf>. Acesso em 15 dez. 2021.

SCHIER, A. R. D. M. *et al.* Canabidiol, um componente da Cannabis sativa, como um ansiolítico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.34, p. 104-117, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/CmqhFzYTRG9SJr8PZnFhTjK/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 10 set. 2021.

SILVA, F. F. G. DA. “Não compre, plante”? A tipificação penal das situações de cultivo de Canábis pelo Tribunal de Justiça de São Paulo. 2016. Dissertação (Mestrado em Direito) - Escola de Direito de São Paulo, 2016.

TAVARES, A.L.A. *et al.* O Perfil da Epilepsia no Brasil. **II Congresso de Pesquisa e Extensão de FSG**. Caxias do Sul, 2014. Disponível em: http://web.archive.org/web/20180508031116id_/http://ojs.fsg.br/index.php/pesquisaextensao/article/viewFile/822-825/1036. Acesso: 29 agosto. 2022

ZHANG, J. *et al.* Induction of CB2 receptor expression in the rat spinal cord of neuropathic but not inflammatory chronic pain models. **European Journal of Neuroscience**, 2003. DOI: <https://10.1046/j.1460-9568.2003.02704.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary-wiley.ez20.periodicos.capes.gov.br/doi/full/10.1046/j.1460-9568.2003.02704.x>. Acesso em 25 de maio. 2022.